

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

735

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis, Marie, François HARMEL-TOURNEUR

Né à Reims (Marne) le 19 Avril 1913

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DES PORPHYRIES

ET DE

LA THÉRAPEUTIQUE

DE CERTAINS ÉTATS DÉPRESSIFS

Président : Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE

IMPRIMERIE DE LAGNY

(SEINE-ET-MARNE)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis, Marie, François HARMEL-TOURNEUR

Né à Reims (Marne) le 19 Avril 1913

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DES PORPHYRIES

ET DE

LA THÉRAPEUTIQUE

DE CERTAINS ÉTATS DÉPRESSIFS

Président : Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE

IMPRIMERIE DE LAGNY

(SEINE-ET-MARNE)

LE DOYEN. . . M. TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ ABRAMI. FIESSINGER. LOEPER. RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO. GOSSET. GRÉGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE. JEANNIN. LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.



Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.	GIROUD . . . Histologie
BARIETY . . . Pathologie médicale.	HAGUENAU . . Pathologie médicale.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.	HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
BESANÇON Justin Hydrologie.	JOANNON . . . Hygiène.
BONNET. . . . Bactériologie.	LACOMME . . . Obstétrique.
BOULANGER. . Chimie.	LANTUÉJOUL. . Obstétrique.
BOULIN . . . Pathologie médicale.	LAVIER Parasitologie.
BROUET . . . Pathologie médicale.	LELONG Pathologie médicale.
BULLIARD . . . Histologie.	LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
CACHERA . . . Pathologie médicale.	LENÈGRE . . . Pathologie médicale.
CORDIER . . . Anatomie.	M ^{lle} J. LÉVY . . Pharmacologie.
COSTE. . . . Pathologie médicale.	MARCHAL . . . Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.	MENÉGAUX . . Pathologie chirurgicale.
DELARUE . . . Anatomie pathologique.	MOLLARET . . Pathologie médicale.
DELAY Pathologie médicale.	MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
DEGREZ (H.). Physique.	PATEL Pathologie chirurgicale.
DESOILLE. . . Médecine légale.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
DIGONNET. . . Obstétrique	RENARD Ophtalmologie.
DOGNON. . . . Physique.	RICHET Physiologie.
FEVRE Pathologie chirurgicale.	SÈNEQUE . . . Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.	SICARD Pathologie chirurgicale.
GALLIARD . . . Parasitologie.	SOULIE Pathologie médicale.
GARCIN Pathologie médicale.	SUREAU. . . . Obstétrique.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.	TURPIN Pathologie médicale.
DE GENNES . . Pathologie médicale.	WILMOTH. . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS. . Pathologie chirurgicale.
BUSQUET . . . Pharmacologie.	LE LORIER . . . Obstétrique.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
GUENIOT . . . Obstétrique.	PIEDELIEVRE . . Médecine légale.
HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL. . . Obstétrique.
HUGUENIN. . . Anatologie pathologie.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCQ.	
CATHALA.		CADENAT	
CHABROL.		GATELLIER	
CHEVALLIER.		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR.		LEVEUF.	
GASTINEL.		MOULONGUET	
LAROCHE (G.).		MOURE	
LIAN		QUENU.	
MOREAU		FEY.	
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

AUX MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital La Pitié.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage de respectueuse reconnaissance
et de fidèle attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Médecin de l'Hôpital La Pitié.
Membre de l'Académie de Médecine de Paris.

*Qui a bien voulu mettre son laboratoire
à notre disposition.
Respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GALLOT

Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin Assistant à l'Hôpital La Pitié.

*En témoignage de reconnaissance pour
les conseils amicaux dont il a bien voulu
nous entourer.*

A MONSIEUR P. M. DE TRAVERSE

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

*Qui a bien voulu nous inspirer le sujet
de cette thèse et nous aider à la mener à
bien.*

A LA MÉMOIRE
DE MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ JACQUINET

A MONSIEUR LE DOCTEUR TECHOUHEYRES

Directeur de l'École de Médecine de Reims.

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE REIMS

A TOUS MES MAITRES DE L'HOPITAL DE REIMS

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES
DE L'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Le Roi Henri II publia un décret condamnant à la peine capitale tout médecin coupable d'avoir laissé mourir un malade sans avoir goûté ses urines. Les célèbres tableaux de l'Ecole Hollandaise du xvii^e siècle nous montrent quelle attention les médecins apportaient à l'examen direct des urines et, leurs conclusions empiriques se sont par la suite avérées exactes.

La notion de pigment sanguin est relativement récente : on découvrit d'abord le globule rouge, puis l'hémoglobine qu'il supporte. En 1841, les travaux de Schérer sur la dégradation de l'hémoglobine attirent l'attention sur ce pigment sanguin, et, les corps qui en dérivent, corps auxquels il donne le nom de « porphyrines » en raison de leur couleur. Par la suite Nencki, Küster, et, surtout Fischer apportent des notions nouvelles sur ce sujet, et, montrent les nombreux dérivés qu'on peut obtenir au laboratoire à partir de l'hémoglobine. Mais leurs travaux n'ont que peu de retentissement, et, il faut arriver à Günther pour trouver une classification et une étude de ce que cet auteur appelle : « l'hématoporphyrine ».

En France les travaux sont peu nombreux, citons les

noms de Boulin, Garcin, Nepveux, Justin Besançon, Gougerot, Rangié, Derot et De Traverse.

Dans l'exposé que nous allons faire nous étudierons brièvement les porphyrines au point de vue chimique, et, biologique, puis nous ferons une étude clinique des porphyries. Nous envisagerons enfin comment quelques auteurs ont pu instituer le traitement de certains états dépressifs par un dérivé porphyrinique : l'hématoporphyrine.

CHAPITRE PREMIER

QU'EST-CE QU'UNE PORPHYRINE ?

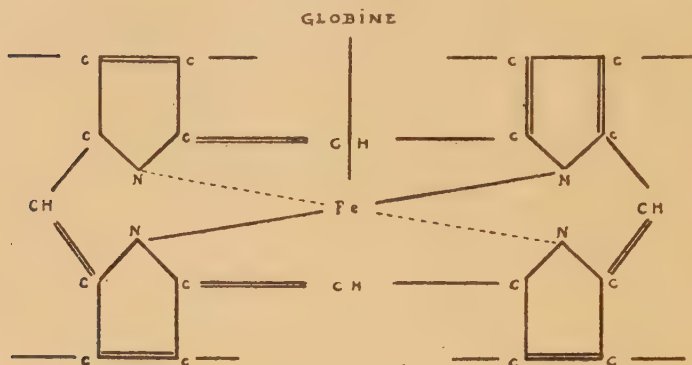
ORIGINE ET CONSTITUTION DES PORPHYRINES

Nous ne savons encore rien de précis sur les troubles chimiques qui font apparaître dans les urines telle ou telle variété de porphyrine, on comprend donc qu'il soit difficile de classer et de préciser les symptômes cliniques qu'ils entraînent, et surtout de les rattacher aux troubles du métabolisme initial. Nous pouvons donc imaginer que l'élimination des porphyrines par les urines soit causée par défaut de synthèse de l'hémoglobine, ou, par anomalie de la dégradation de ce pigment dans l'organisme.

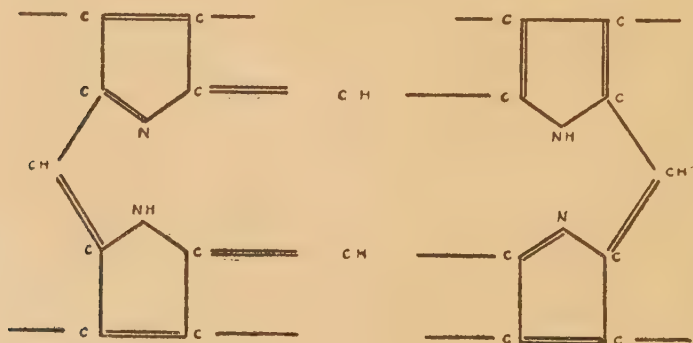
L'oxyhémoglobine est une protéine conjuguée : c'est une chromoprotéine. Elle donne en effet par hydrolyse ménagée de la *globine* d'une part, et un noyau prosthétique coloré d'autre part, l'*hématine* ce qui lui a valu son nom de chromoprotéine. Appelée encore Hème sous sa forme réduite l'hématine correspond par conséquent à l'hémoglobine et contient un noyau porphyrinique qui sert de support au fer. Etudions le métabolisme normal de ce pigment. Pour simplifier l'exposé nous représenterons l'hémoglobine de la façon suivante :



La formule de constitution serait la suivante :

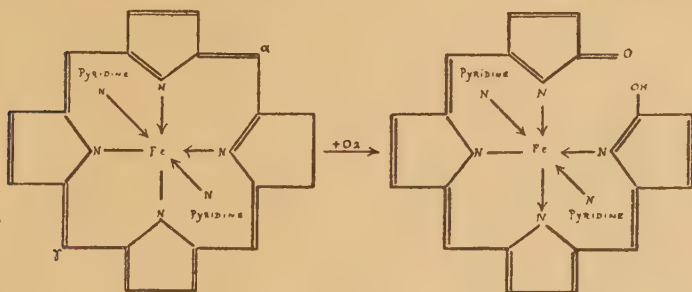


Dans ce schéma l'hématine est liée au fer, les noyaux pentagonaux sont des noyaux pyrroliques reliés entre eux par des groupements méthènes — CH = ; ce sont ces noyaux pyrroliques qui servent de support au fer. Quant aux chaînes latérales elles sont représentées par des tirets —. Si on enlève le fer à l'hématine sur le schéma on obtient la *protoporphyrine* correspondant par conséquent à l'hémoglobine et que nous représenterons de la façon suivante :



On réalise *in vitro* cette transformation en traitant l'hème par l'acide acétique. Disons dès maintenant que les porphyrines rencontrées dans l'urine sont non seulement la protoporphyrine mais la copro, l'uro et la deutero porphyrine, etc..., qui diffèrent entre elles par la nature des chaînes latérales schématisées par des tirets — — —, par leur position respective dans l'espace ce qui fait que deux porphyrines de constitution chimique identique mais différant entre elles par la position de deux groupements auront des propriétés optiques différentes : ce seront des stéréoisomères et elles pourront avoir des propriétés physico-pathologiques différentes.

Ces notions fondamentales étant acquises étudions maintenant le métabolisme normal de l'hémoglobine. Depuis longtemps on sait qu'au cours de la dégradation du pigment sanguin apparaissent la bilirubine et l'urobiline par ouverture du noyau tétrapyrrolique résultant de la démartialisation de l'hème. C'est aux travaux de Lemberg, de date toute récente, que nous devons la connaissance précise de certaines étapes intermédiaires de ce métabolisme. Sans entrer dans le détail des expériences de ce savant dont les conclusions semblent aujourd'hui admises par la majorité des auteurs, voici comment schématiser les faits :

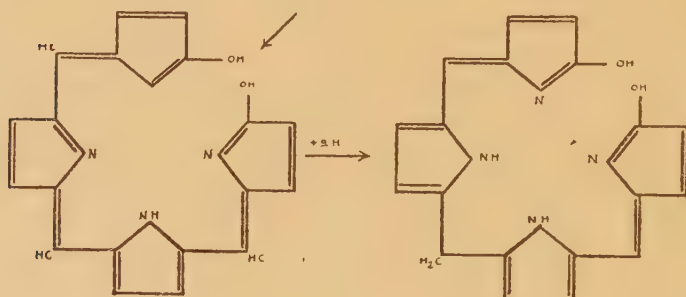


Dans un premier temps, il y aurait non pas scission de

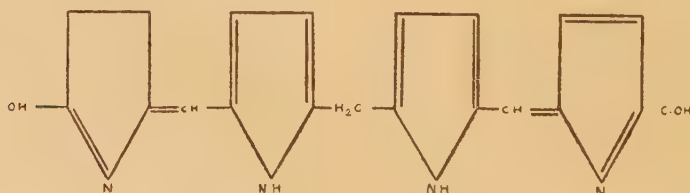
la molécule en globine et en hématine mais au contraire ouverture par oxydation de la molécule en α position. Ainsi que l'a montré Lemberg en ce qui concerne l'hémochromogène (1).

Ceci est en parfait accord avec nos connaissances actuelles sur les ferments, la globine restant liée à l'hématine, augmente les propriétés peroxydiastases du fer supporté par les noyaux pyrroliques.

Puis il y aurait formation de biliverdine que l'on a cru pendant longtemps dériver de la bilirubine puisque la bile normale verdit rapidement au contact de l'air, et de bilirubine provenant de la réduction de la biliverdine d'après le schéma suivant :

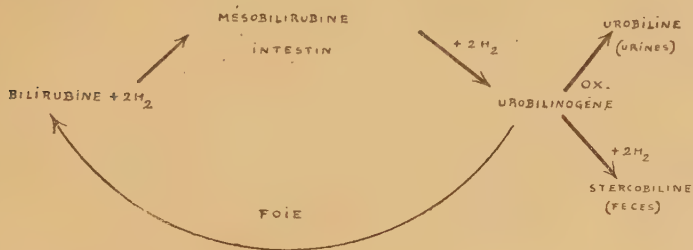


que l'on peut écrire aussi en chaîne linéaire puisque le noyau porphyrique est ouvert.



(1) Rappelons que l'hémochromogène est constitué par l'hème, unie à une base azotée quelconque, en particulier la pyridine, au lieu de globine.

A partir de ce stade de la dégradation, commence le cycle entéro-hépatique de la bile dans la discussion duquel nous n'entrerons pas et que nous schématiserons de la façon suivante :



La bilirubine donne par réduction dans l'intestin de la mésobilirubine puis de l'urobilinogène lequel par oxydation intestinale donne l'urobiline.

Il nous reste à dire quelques mots de comparaison entre l'hémoglobine pigment respiratoire sanguin et la chlorophylle pigment respiratoire végétal. On trouve dans la chlorophylle le même groupement tétrapyrrolique avec les groupements méthène aux mêmes points. L'atome de fer de l'hémoglobine est remplacé par un atome de magnésium qui joue le même rôle. Quant à la nature même de la chlorophylle, c'est un ester dont l'acide est le noyau tétrapyrrolique et l'alcool le Phytol.

FORMATION DES PORPHYRINES DANS L'ORGANISME

Nous allons étudier maintenant par quels processus pathologiques l'hémoglobine donne naissance à des

porphyrines au lieu de suivre la voie que nous venons de tracer :

Ouverture oxydative du noyau de l'hémoglobine, puis libération de globine et de fer (démartialisation), enfin formation de biliverdine et de bilirubine.

Deux cas peuvent être envisagés :

1° — par défaut de synthèse — On conçoit aisément qu'au cours des processus synthétiques au niveau des organes hématopoïétiques qui donnent naissance à l'hémoglobine il peut y avoir :

a) Soit excès de production de porphyrine, soit défaut de démartialisation : dans les deux cas la protoporphyrine ainsi produite passe dans la circulation, puis elle est éliminée par les urines.

c) Viciation partielle de l'anabolisme porphyrique avec formation de porphyrine différente et non transformable en hémoglobine.

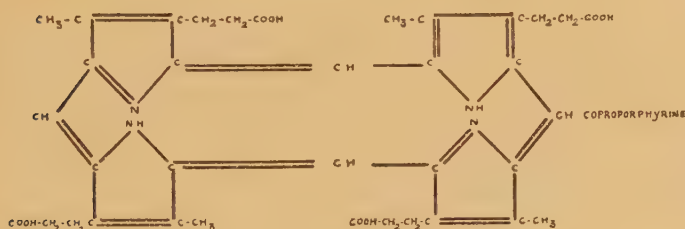
2° — par dégradation — l'ouverture ne se produit plus et au lieu d'avoir formation de biliverdine et de bilirubine le départ de la globine et du fer donnera naissance à de la protoporphyrine qui pourra subir certaines modifications au niveau de ses chaînes latérales.

Voyons d'abord quelles sont les porphyrines qui ont été décrites soit dans les urines, soit dans différents organes.

D'abord les porphyrines dites de type III. Le terme « type III » est un terme de nomenclature motivé par la présence de stéréoisomères. Dans cette série de composés chimiques nous nous occuperons seulement des types I

et III, seuls rencontrés en biologie, les autres n'étant que des produits de synthèse.

La protoporphyrine de type III, appelée encore coproporphyrine de type III, ce qui complique quelque peu la nomenclature, peut être représentée de la façon suivante :

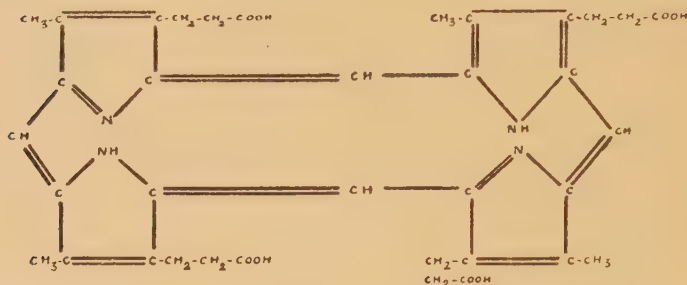


Elle a été trouvée dans les ganglions lymphatiques des leucémiques et dans les fèces où elle provient de l'action des bactéries intestinales sur l'hémoglobine. Certains auteurs ont signalé également son existence au cours de l'intoxication saturnine.

Dans ce cas, le processus de formation par synthèse ne saurait être mis en doute. Duesberg l'a rencontré dans les états d'anémie avec hyperactivité des organes hématopoiétiques. Elle peut aussi se former par dégradation, l'ouverture de la chaîne ne se produisant plus ; c'est ce qui a lieu dans certains cas d'insuffisance hépatique, dans l'atrophie jaune aiguë du foie et certaines formes de carcinome.

D'autres porphyrines ont été décrites, et, dans ce groupe, les porphyrines observées sont du type III c'est-à-dire qu'elles peuvent être considérées comme dérivant de la protoporphyrine par des modifications des chaînes latérales. Fischer le chimiste allemand a du reste réalisé la synthèse de toutes ces porphyrines ; mais à côté des porphyrines des types III on rencontre aussi en biologie

des porphyrines dites du type I : la coproporphyrine du type I et l'uroporphyrine du type I qui peuvent être représentées par les formules suivantes en sont les exemples. Voici la formule de la coproporphyrine de type I :



Or si nous comparons la formule de la coproporphyrine du type I à celle de la coproporphyrine du type III et si nous nous reportons au début de cet exposé nous voyons qu'il s'agit là de deux stéréoisomères. Chimiquement on ne conçoit pas que la coproporphyrine du type I puisse dériver par transformation de la coproporphyrine du type III qui est du type de la porphyrine de l'hémoglobine normale. Dans ces conditions Fischer et Duesberg ne pouvant admettre un processus de dégradation pensent que ces porphyrines du type I prennent naissance par viciation du métabolisme synthétique, phénomène partiel, car il y a toujours production de protoporphyrine qui donnera de l'hémoglobine.

Les porphyrines du type I ont été trouvées par Fischer dans la moelle osseuse, le foie du fœtus, et, les porphyries congénitales, ou acquises, à côté des porphyrines du type III qui peuvent donner de l'hémoglobine. D'après cet auteur il s'agirait là d'une persistance des fonctions fœtales.

D'une manière générale les porphyriques sont sensibilisés à la lumière du jour par leurs porphyrines. Chimiquement ce fait ne doit pas nous surprendre car nous avons déjà signalé que la constitution chimique de la chlorophylle est semblable à celle de l'hémoglobine. Le fer y est remplacé par le magnésium lequel joue un rôle fondamental dans les processus synthétiques qui s'effectuent dans le règne végétal sous l'influence de la lumière solaire. Indépendamment des signes cliniques observés au cours des porphyries (symptômes abdominaux, spasmes intestinaux, etc...) les malades présentent après exposition aux rayons solaires les accidents cutanés graves dans le détail desquels nous entrerons dans la deuxième partie de notre sujet. Nous y verrons également les applications thérapeutiques que certains auteurs ont pu tirer de cette photo-sensibilisation.

Il existe à côté de porphyries du type III (anémies, insuffisances hépatiques, carcinomes, etc...) ou du type I (porphyries congénitales) des formes cliniques aiguës qui ont été décrites dans l'intoxication saturnine, l'intoxication par le sulfonal et qui produisent des troubles de l'hématopoïèse avec production de porphyrines du type III.

En somme, comme nous le signalions au début de cet exposé, nos connaissances actuelles manquent de précision, en ce qui concerne le mécanisme par lequel prennent naissance les porphyrines. On a remarqué récemment que le chien en avitaminose antipellagreuse PP présentait de la porphyrinurie et que l'affection était améliorée par le traitement vitaminique. D'autre part, certaines porphyrinuries toxiques (plomb sulfonal) ou d'origine hépatique étaient nettement améliorées par la vitamine PP et certaines porphyries ont des manifestations semblables à celles de la Pellagre. On connaît

aujourd'hui la constitution chimique de cette vitamine, c'est l'amide de l'acide nicotinique et qui rentre dans la composition de la cozymase de Von Euler et Wargurg ; elle joue un rôle important dans les phénomènes d'oxydation au cours du métabolisme glucidique. Cette vitamine interviendrait-elle dans les phénomènes d'oxydation qui produisent l'ouverture du cycle de l'hémoglobine en alfa position avec production de biliverdine. On pourrait expliquer s'il en était ainsi les modes de formation de porphyrine du type III qui prennent naissance aux dépens de la protoporphyrine par dégradation.

ACTION DES PORPHYRINES DANS L'ORGANISME

Les porphyrines agissent-elles par leur présence, pour provoquer les symptômes que nous voyons, ou sont-elles seulement les témoins d'un trouble du métabolisme cellulaire? Il est probable que les deux facteurs existent.

En effet, les nombreux travaux de physiologie effectués à l'aide de l'hématoporphyrine ont montré que c'était un sensibilisateur photodynamique. Les globules rouges ou les paracémies, en présence de ce corps à l'obscurité, ne subissent aucune altération alors qu'il y a hémolyse ou mort de l'organisme à la lumière. Fabre et Simonnet ont reconnu que toutes les radiations n'avaient pas un effet identique et que les radiations violettes et jaunes étaient particulièrement actives.

Chez les animaux supérieurs, l'introduction de l'hématoporphyrine par voie parentérale provoque des troubles après insolation, mais non à l'obscurité. Ces troubles

rappellent ceux qui accompagnent certaines porphyries aiguës, en particulier les porphyries toxiques (dyspnée, gonflement des extrémités, rougeur, prurit intense, photophobie, etc...)

Meyer Betz a reproduit par injection à l'homme certains accidents que l'on observe au cours des porphyries (photosensibilité).

Par contre, on n'est pas arrivé à reproduire de coliques chez des intoxiqués par le plomb, en leur administrant de fortes quantités de porphyrine.

Cependant Reitlinger et Klee ont obtenu sur l'intestin isolé de fortes contractions à l'aide de diverses porphyrines.

Il semble en conséquence que l'élimination de porphyrines par les urines puisse constituer un symptôme, soit d'un trouble de l'hématopoïèse (cas du plomb), soit d'un trouble de la désintégration de l'hémoglobine (cas des porphyries d'origine hépatique), en cette deuxième occurrence, on rencontrera uniquement des corps du type III. D'autre part, l'élévation des porphyrines dans le milieu intérieur peut provoquer par elle-même, des troubles se rapprochant des phénomènes expérimentaux sans, que, jusqu'à présent, nous en saisissons bien le mécanisme. La variété des troubles observés pourrait relever en partie du fait que toutes les porphyrines ne possèdent pas le même pouvoir photosensibilisateur.

D'après J. Thomas l'action photosensibilisatrice des porphyrines porterait principalement sur les ferments respiratoires de la cellule, qui seraient rapidement détruits. Chez les organismes supérieurs, l'altération locale de certains systèmes enzymatiques entraînerait la formation de substances toxiques dont la production peut persister après élimination de la porphyrine.

MODES DE RECHERCHE

Pour clore cet exposé, donnons deux techniques qui, si elles ne peuvent fournir qu'une approximation très vague de la quantité de porphyrines existant dans les urines, sont remarquables par leur simplicité et peuvent rendre service, étant donné que les quantités de porphyrines éliminées dans les syndromes pathologiques sont importantes : 1/100^e par exemple au cours de l'intoxication saturnine.

Il est bien entendu que pour une détermination précise, en quantité et en qualité, il faudra avoir recours à la spectrographie et à la photospectrométrie.

La première technique due à Fischer est classique : elle a l'inconvénient, que ne présente pas la seconde, de n'isoler que mal la porphyrine des autres pigments.

Technique de Fischer. — L'urine chargée de porphyrine est généralement colorée en rouge acajou plus ou moins prononcé ; on doit utiliser les urines de 24 heures, elles sont acidifiées par l'acide acétique ; épuisées par 80 à 100 cc. d'éther en plusieurs fois ; les porphyrines sont alors entraînées par l'acide chlorhydrique à 5 % auquel elles communiquent une fluorescence rouge, visible sous la lumière de Wood, et, proportionnelle à la quantité de porphyrines.

Technique chromatographique de Waldenström. — Elle consiste à retenir en milieu acétique les porphyrines sur l'alumine activée et, après lavage acétique, à les éluer par l'ammoniaque dilué ; on obtient ainsi la totalité des porphyrines à un état de pureté très satisfaisante, ce qui permet une étude spectrographique.

Bierry et Gouzon ont proposé comme réaction très

sensible la formation d'un complexe stanneux de la protoporphyrine.

Nous avons obtenu de très bons résultats en utilisant comme mode de purification la chromatographie de la solution extractive étherée, procédé de Fischer sur l'alumine activée et l'élution par une solution chlorhydrique. La mesure de la fluorescence étant faite à l'aide d'une lampe de Wood.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE

Pour intéressante que soit l'étude chimique des porphyrines, le dernier mot doit cependant rester à la clinique, et, nous allons maintenant envisager les troubles morbides qui sont provoqués ou s'accompagnent de porphyries. Le fait que l'élimination urinaire ou fécale des diverses porphyrines s'observe dans des cas assez disparates conduit à envisager diverses classifications.

La classification de Schrens, qui est la plus récente, repose sur des arguments d'ordre biologique. Cet auteur distingue en effet des porphyries primaires essentiellement caractérisées par l'élimination de porphyrines du type I et des porphyries secondaires, caractérisées par l'élimination de porphyrines du type III ; il subdivise chacun de ces groupes en porphyries congénitales et en porphyries acquises. Certes, cette classification est des plus logiques mais elle rencontre du moins en ce moment certaines difficultés dans son application clinique.

Les deux classifications qui nous sont proposées par Günther et par Micheli sont des classifications cliniques.

Günther le premier, a proposé de distinguer quatre ordres de phénomènes :

- le porphyrisme.
- l'hématoporphyririe congénitale.
- les hématoporphyriries chroniques.
- les hématoporphyriries aiguës subdivisant ces dernières en hématoporphyriries aiguës, idiopathiques et hématoporphyriries aiguës toxiques.

Les anciens auteurs auraient appelé autrefois le porphyrisme : un « tempérament ». Les individus qui présentent ces troubles sont en effet sujets à l'insomnie, ce sont des émotifs, des instables du système vago-sympathique, et, le laboratoire montre qu'ils éliminent des porphyrines par les selles ou par les urines. Ce sont des sujets qui mènent une vie parfaitement normale. Seuls les bains de soleil, ne peuvent être supportés. A la suite d'une insolation même de courte durée, ils présentent de la céphalée, l'épiderme est le siège d'un érythème parfois considérable, avec phlyctènes. L'érythème ne paraît pas être en rapport avec la durée ou avec l'intensité de l'insolation. Les urines demeurent foncées et on assiste à une véritable « décharge » de porphyrine que le laboratoire met facilement en évidence. La peau se pigmente mal, et, si les réactions diminuent à mesure que le sujet s'entraîne à l'insolation, elles ne disparaissent pourtant pas complètement. Ce tempérament se rencontre surtout chez les sujets de race Nordique : blonds aux yeux bleus, chez qui on note le plus souvent une intolérance cutanée au soufre. On peut se demander s'il s'agit là d'une simple coïncidence. Vraisemblablement ce tempérament constitue le terrain sur lequel se développent électivement les autres affections où des troubles du métabolisme des porphyrines sont enregistrés.

Le terme d'hématoporphyririe employé par Günther pour la suite de sa classification n'est plus maintenant employé, nous avons vu que l'hématoporphyrine est une

porphyrine obtenue artificiellement au laboratoire mais non retrouvée « in vivo ». Nous conserverons cependant ce terme pour simplifier l'exposé.

Sous le nom d'**hématoporphyririe congénitale** ou de maladie de Günther, cet auteur décrit une affection qui se manifeste dès la première enfance. Elle est surtout caractérisée par des lésions cutanées pouvant amener une mutilation des oreilles, du nez, et, des doigts ; la note abdominale et nerveuse y est des plus discrètes, son pronostic est bon en ce sens que l'affection est rarement mortelle par elle-même, elle peut cependant se compliquer d'infections graves.

L'**hématoporphyririe chronique** apparaît dans le courant de la deuxième enfance, ou, chez l'adulte. Elle débute par des troubles intestinaux puis survient une éruption douloureuse, où la lumière semble jouer un rôle prépondérant. L'accès dure deux à trois jours puis disparaît laissant des cicatrices et une pigmentation.

Seules des nuances la séparent de l'hématoporphyririe congénitale, son évolution est si semblable à celle de cette maladie que Günther admet aujourd'hui qu'il s'agit vraisemblablement d'une hématoporphyririe congénitale mais révélée tardivement.

Les **hémato porphyriries toxiques** ou infectieuses et l'hématoporphyririe aiguë idiopathique rentrent sous le chef de l'hématoporphyririe aiguë. Nous étudierons plus loin les troubles nerveux et abdominaux qui individualisent cette affection à l'exclusion des troubles cutanés. Disons seulement dès maintenant que son évolution généralement favorable lui a fait donner le nom d'hématoporphyririe bénigne. La mort par suite d'un syndrome ascendant de Landry a cependant été signalée.

Cette classification de Günther n'est pas sans défauts : elle sépare artificiellement des faits aussi voisins que

l'hématoporphyrine congénitale et que l'hématoporphyrine chronique, voire même certains cas d'hématoporphyrine aiguë à évolution prolongée. Elle rapproche des faits dissemblables comme l'hématoporphyrine aiguë idiopathique et les porphyries symptomatiques. Mais elle a par contre l'avantage considérable de mettre en lumière la notion de terrain que la classification de Micheli le laisse dans l'ombre.

En effet Micheli distingue : des *porphyries toxiques* et des *porphyries idiopathiques* et cette distinction nous semble mériter d'être conservée. Toutefois, pour désigner ces deux chapitres nous préférons les termes de porphyrie toxique ou symptomatique, et de porphyrie primaire ou idiopathique.

Les *porphyries symptomatiques* sont les plus fréquentes, et, au cours de nombreuses infections, intoxications, et, affections variées, l'élimination de porphyrine a pu être cliniquement décelée soit dans les urines, soit dans les matières fécales. Dans la pneumonie, la grippe, le typhus exanthématique, le typhus, le paludisme, la tuberculose dans ses diverses manifestations, la fièvre provoquée, la porphyrine a pu être trouvée dans l'urine.

On la trouve également dans les intoxications, en premier lieu le saturnisme, l'intoxication par le sulfonal et ses dérivés, en deuxième lieu : benzol, arsénobenzol, acétanilide, etc...

Il peut y avoir élimination de porphyrine dans les anémies quel qu'en soit l'ordre: toxiques, hémorragiques, cryptogénétiques, dans les chloroses, dans certaines érythrémiés, dans les hémorragies intestinales tout spécialement dans les hémorragies intestinales des cancéreux, dans certaines affections de carence vitaminique telles que la sprue ou la pellagre. On la trouve aussi dans les maladies du foie (cirrhoses, ictères, cholécystite.)

M. Dérot, et P.-M. De Traversé ont fait tout récemment à ce propos une communication au Congrès de la diurèse à Vittel, communication que nous nous en voudrions de ne pas citer « in extenso », car elle pose un problème pathogénique du plus haut intérêt.

« Nous avons eu l'occasion de suivre, depuis 1934, un sujet de 60 ans chez lequel, à plusieurs reprises, s'est produite une élimination urinaire de porphyrines.

« Cette élimination, que nous avons constatée pour la première fois au cours de la convalescence d'une intervention chirurgicale pour hernie inguinale, a accompagné des crises douloureuses qui ont constamment évolué suivant le même cycle. Ces crises, qui se produisent trois ou quatre fois par an, et qui ne paraissent liées à aucune cause climatique ou alimentaire actuellement décelable, sont caractérisées par : de vives douleurs à l'hypocondre droit, une légère contracture, un subictère dont la teinte orangée a d'emblée attiré notre attention.

« Nous n'avons pu déceler chez ce malade aucune lithiase, mais la vésicule biliaire n'a pas été imprégnée par le tétraiode lors de plusieurs essais successifs. Ceci paraît indiquer l'existence d'une cholécystite chronique. L'étude de la résistance globulaire a montré que celle-ci demeurait normale.

« L'étude des urines émises pendant les crises douloureuses a montré la présence des pigments biliaires vrais, d'urobiline, de sels biliaires, et d'une certaine quantité de porphyrine décelable par sa fluorescence en lumière de Wood.

« Cette porphyrinurie pose un intéressant problème pathogénique. Elle nous paraît être un exemple d'élimination de porphyrine par trouble de la biligénie, avec

défaut d'ouverture du cycle tétrapyrrolique résultant d'une déficience fonctionnelle de la cellule hépatique. Il serait évidemment intéressant de connaître la nature exacte de la porphyrine éliminée, notamment en ce qui concerne la série à laquelle elle appartient (I ou III). Nous n'avons pu le faire jusqu'à présent, les méthodes de détermination fort longues qui s'appuient sur la variation du spectre de fluorescence nécessitant de grosses quantités de pigments. »

Mais il est des cas où la porphyrine s'accumule dans les tissus sans être éliminée : c'est le cas du sarcome du rat (Bolicart), d'épithéliomas (Korbler, Gougerot), chlorome (Thomas), ganglions de leucémie myéloïde (Thomas).

Quelle est la variété de porphyrine éliminée au cours de ces porphyries symptomatiques ? Schrens a montré qu'il s'agit soit d'une porphyrine du type I, soit d'une porphyrine du type III. Une pathogénie unique ne peut donc être invoquée puisque les unes sont le témoin d'un processus hémolytique imparfait, les autres d'un trouble plus profond de l'hémogénèse. Vanotti remarque que l'élimination de porphyrine n'est ni constante, ni également intense chez les malades soumis à la même intoxication. C'est ici que la notion de porphyrisme dégagée par Günther, notion qui atténue l'opposition qui semble exister entre les porphyries idiopathiques et les porphyries symptomatiques prend toute sa valeur.

Les **porphyries primitives** idiopathiques que nous allons maintenant étudier sont assez rares puisqu'en 1933 Kammerer en réunissait trente-trois cas en tout publiés dans la littérature ; la statistique personnelle de Waldenström est la plus importante, elle rapporte en 1934 dix observations inédites. Le chiffre global des cas

actuellement connus ne dépasse certainement pas soixante, observés surtout en Allemagne, en Russie, dans les Pays Nordiques. Les formes cutanées se rencontrent surtout chez l'homme, les formes abdominales et nerveuses chez la femme.

Micheli et Dominici, Waldenström, Barker et Estes insistent sur l'importance du facteur familial.

Trois ordres de signes cliniques individualisent trois formes cliniques : la forme cutanée, la forme abdominale, et la forme nerveuse.

Nous retrouvons dans la forme cutanée la plupart des cas réunis par Günther sous le nom d'hématoporphyrine congénitale chronique et une partie des cas décrits sous le nom d'hématoporphyrine aiguë idiopathique.

D'après Günther, c'est Schultz qui le premier en 1874 décrit sous le nom de pemphigus lépreux le premier exemple de cette forme.

Une hypersensibilité intense de l'épiderme à la lumière est le signe capital de cette maladie, il se manifeste en général dans les premières années de la vie. Sur la peau des parties exposées au soleil on voit apparaître une éruption de macules, et de papules érythémateuses. Rapidement elles se transforment en vésicules contenant un liquide séreux parfois hémorragique ou purulent. Ces vésicules sont plus ou moins nombreuses, leur aspect rappelle la vésicule de l'Hydroa Vacciniforme de Bazin. Des signes généraux : anorexie, nausées, vomissements, précèdent leur apparition ainsi que des signes locaux : hyperémie locale, prurit, léger œdème cutané. Puis les vésicules se dessèchent en deux à trois jours, la croûte tombe et laisse une cicatrice indélébile, cicatrice profonde s'accompagnant d'atrophie cutanée semblable à une cicatrice vaccinale.

Les oreilles, le nez, sont parfois atteints et peuvent

rester mutilés, la conjonctive et la cornée sont parfois atteintes pouvant amener des leucomes ou des ulcérations.

Une ankylose des doigts peut aussi se produire voire même une chute des dernières phalanges, ce qui explique le nom de pemphigus lépreux donné par analogie avec la lèpre mutilante. Après plusieurs poussées successives la peau se pigmente, les ongles deviennent friables, les poils des parties découvertes s'atrophient, même les dents peuvent s'associer au processus et prendre une teinte chocolat.

Il est à remarquer que le soleil n'est pas seul responsable de cette éruption : les traumatismes, la chaleur, le vent, peuvent aussi la déclencher. Enfin on a pu noter dans quelques cas une atteinte des parties couvertes qui subiraient, elles aussi des modifications comme pigmentations brunes, sclérodermies, etc...

Le bilan viscéral complet de ces malades s'avère le plus souvent négatif. L'élimination de porphyrines mise naturellement à part, tout au plus trouve-t-on à la radio une ébauche de décalcification des os du crâne, et des os des mains, dans quelques cas une légère augmentation du volume du foie et de la rate.

Pendant des années, l'évolution peut se poursuivre, les manifestations digestives et nerveuses venant parfois s'intriquer aux manifestations cutanées.

La forme abdominale groupe une partie des cas d'hématoporphyrurie aiguë idiopathique décrits par Günther.

Le tableau clinique est assez dramatique. C'est en pleine santé apparente, brusquement, sans phénomènes y préparant que le malade est pris de violentes douleurs abdominales. Ces douleurs sont variables quant à leur siège, quant à leurs irradiations ; tantôt généralisées à tout l'abdomen, tantôt localisées à l'épigastre, à l'hypo-

gastre, aux fosses iliaques, elles peuvent irradier aux reins, aux bourses, ou aux épaules. On conçoit que devant ce symptôme toutes les hypothèses puissent être soulevées, à ces douleurs s'associent des troubles fonctionnels : nausées, vomissements alimentaires, puis bilieux, constipation rebelle à toute thérapeutique, parfois mais plus rarement des troubles urinaires : dysurie ou oligurie.

A l'examen on se trouve en présence d'un malade au faciès anxieux. L'abdomen est souple, et légèrement météorisé. L'intestin est aisément palpable, le foie et la rate, sont normaux. Une radio du tractus digestif montre la succession de zones spasmodées et de zones dilatées.

Suivant un rythme variable ces crises se répètent, leur rapprochement provoque parfois un état d'abattement très intense, elles peuvent aboutir à la mort.

A la forme précédente, peut s'associer la forme nerveuse. Elle réunit certains cas d'hématoporphyrurie aiguë idiopathique et d'hématoporphyrurie chronique suivant la classification de Günther.

Elle présente cliniquement un double aspect, ou plutôt c'est le même phénomène d'atteinte nerveuse qui nous apparaît sous ses deux faces : soit des manifestations psychiques, soit des manifestations nerveuses pures.

Ce qu'il y a de remarquable dans les troubles psychiques c'est que tous ou presque sont à type d'agitation. Progressivement, ils s'installent chez un sujet nerveux et nous soulignerons encore ici l'intérêt de la notion de porphyrisme. Le malade est pris d'anxiété, d'agitation, d'insomnie, d'excitation verbale, d'excitation motrice, de fuites des idées rappelant en tous points la crise de manie. Rarement on observe un délire progressif à systématisation précise.

Les troubles nerveux sont extrêmement variables et on peut rencontrer des névralgies, des paresthésies, ou des

paralysies. Celles-ci sont généralement de type périphérique atteignant soit quelques muscles, soit un membre tout entier, affectant une topographie radiculaire ou hémiplégique. Le plus souvent il s'agit d'une paraplégie. Les paires crâniennes sont souvent atteintes, surtout les nerfs de l'œil ; soit les nerfs moteurs : moteur oculaire externe, moteur oculaire commun, pathétique, soit le nerf optique lui-même et on a pu signaler une véritable névrite optique sans modifications papillaires. Ces troubles apparaissent progressivement et fait intéressant à remarquer le début s'accompagne souvent d'une légère élévation thermique.

Les nerfs crâniens, le diaphragme, les centres bulbaires, cardiaques et respiratoires, sont successivement atteints et la maladie évolue comme un syndrome ascendant de Landry. C'est cette atteinte bulbaire qui le plus souvent entraîne la mort. Dans les cas heureux des paralysies cessent de s'étendre, elles regressent lentement laissant derrière elles une atrophie musculaire intense.

Nous venons d'esquisser rapidement les principaux aspects cliniques des porphyries. Le diagnostic n'en est possible que par l'examen des urines auquel on associera parfois l'étude chimique des matières fécales et du sang.

Les urines sont foncées, rouge-brun, ou brun-noir. On y trouve par les méthodes de dosage que nous avons décrites à la partie chimique de notre exposé une porphyrine appartenant à l'un des types dont nous avons parlé : le type I, ou le type III.

Parmi les autres modifications humorales accompagnant l'élimination de porphyrine, Derot, Rangié et De Traverse citent : l'élimination urinaire d'urobiline ou de pigments vrais. Dans le sang les modifications seraient

peu importantes, dans certains cas l'azote total et l'urée sont augmentés tandis que l'acide urique et la créatinine paraissent normaux. Les variations de la chlorémie et de la calcémie sont inconstantes. La réserve alcaline et la résistance globulaire ne sont pas modifiées.

Au point de vue pathogénique, la question des porphyries est en pleine évolution. Au point de vue biologique une théorie univoque ne saurait être admise. Si la porphyrie à élimination de porphyrine du type III peut être dans certains cas du moins le résultat d'une bili-génèse anormale, une telle hypothèse ne vaut plus pour la porphyrie à élimination de porphyrine de type I, dont la production témoigne au contraire d'un métabolisme vicié des centres hématogènes rappelant le métabolisme embryonnaire. Ce trouble des hématogènes peut produire aussi de la porphyrine III.

Quel que soit le trouble de la pigmento-génèse, la question qui demeure, est celle de la cause de ce trouble. S'agit-il d'un trouble initialement hépathique, d'un trouble rénal, ou hématopoiétique ? La question demeure entière, comme demeure entière celle des rapports des porphyries avec les avitaminoses et en particulier avec l'avitaminose P. P.

CHAPITRE III

THÉRAPEUTIQUE DE CERTAINS ÉTATS DÉPRESSIFS PAR L'HÉMATOPORPHYRINE

Dans la partie biologique de notre exposé, nous avons montré comment la porphyrine amène une intense photosensibilisation ; nous avons retrouvé ces propriétés en étudiant les porphyries à la partie clinique. Nous avons signalé par ailleurs que certaines porphyries s'accompagnent d'un état rappelant l'état maniaque.

Hausmann en 1916 eut l'idée de traiter les états dépressifs par l'hématoporphyrine, et, en 1930 il rapporte deux cas améliorés, en 1931 sur treize cas traités onze malades avaient été améliorés. Dès lors les essais thérapeutiques se multiplient ainsi que les recherches sur les modes d'action du médicament.

Outre ces propriétés photosensibilisantes, l'hématoporphyrine possède encore une action hématopoïétique comparable à celle de la chlorophylle et mise en évidence par Buergi : le taux de l'hémoglobine, le nombre des hématies, revient à la normale plus rapidement, chez les déprimés traités par l'hématoporphyrine qui présentent une anémie secondaire appréciable.

L'hématoporphyrine exerce une action stimulante sur les fonctions de nutrition : l'appétit du malade augmente, il reprend du poids et les malades refusant toute nourriture ou même nourris à la sonde se réalimentent normalement. Indépendamment de la réapparition de l'appétit l'hématoporphyrine semble exercer une action tonique générale : Hühnerfeld rapporte en effet une augmentation de poids de 10 kilos en cinq semaines.

L'Hématoporphyrine a une action régulatrice sur le système nerveux autonome : c'est ce qui explique l'amélioration des troubles intestinaux si fréquente chez les déprimés. La sécrétion salivaire est augmentée, la constipation cède rapidement, les sensations viscérales si pénibles et parfois génératrices d'idées hypocondriaques disparaissent.

Quel est le mécanisme de cette action régulatrice sur le système nerveux autonome ?

Les uns comme Kuppers et Hühnerfeld pensent qu'il y a modification des électrolytes sanguins : abaissement du taux du calcium, augmentation du taux du potassium. Küppers a également montré que la glycémie habituellement élevée chez les mélancoliques revient à la normale sous l'influence de l'hématoporphyrine.

Vinchon, Aussaye, Bourgeois, montrent que cette propriété régulatrice de l'hématoporphyrine est due à l'action du médicament sur la concentration ionique de la sécrétion rénale : le pH s'abaisserait, l'hématoporphyrine agirait donc comme les médications acidifiantes mises en honneur par le professeur Laignel-Lavastine.

Dans l'ensemble les résultats obtenus par divers auteurs sont favorables, mais ils sont difficilement interprétables car les malades traités ne sont pas du même ordre. Cette thérapeutique a été appliquée dans la mélancolie franche, dans la psychose maniaco-dépressive

à la phase de dépression, dans la mélancolie d'involution. Mais d'autres malades ainsi traités étaient des psychasténiques ou même des schizophréniques qui entraient dans leur affection par une phase dépressive (Schaeffer).

Vinchon dans sa statistique de 1934 rapporte trente et un cas ; il divise les malades en trois catégories : dix-sept d'entre eux sont des mélancoliques à formes simples, stupides, anxieuses. Dix ont guéri rapidement après la première série d'injections ; dans cinq cas l'amélioration ne s'est pas maintenue. On avait affaire : à un cyclothymique, à un maniaque dépressif, à un cas de cyclothymie consécutif à un ictus, à un cas de mélancolie délirante, à un cas d'accès dépressif avec dipsomanie. Les échecs complets se présentaient chez un maniaque artérioscléreux et dans un cas de psychose maniaco-dépressive.

Sur cinq psychasthéniques, Vinchon n'obtient aucun résultat, trois autres psychasthéniques mélancoliques ont été améliorés mais non guéris. Hühnerfeld en 1936 apporte le résultat de sa statistique personnelle : sur quatre-vingt-dix malades, quarante-huit ont été guéris, trente ont été peu améliorés, mais cependant sensibles au traitement, douze y ont complètement résisté. Plus tard ce même auteur rapporte une statistique globale de trois cent quarante-six cas publiés dans la littérature, dont deux cent quatre-vingt-neuf de mélancolies. Sur ces deux cent quatre-vingt-neuf, cent cinquante-six furent guéris, quatre-vingt-six furent seulement améliorés, quarante-sept inchangés la proportion étant : 54 % des cas guéris, 29 % des cas améliorés, 17 % sans changement.

Casillo, Lévy-Bianchini, Notkin, Steinberg obtiennent sensiblement les mêmes pourcentages.

Mais il est à remarquer avec Vinchon, et nous insisterons sur ce fait, que l'hématoporphyrine a une action

surtout marquée chez les vagotoniques. Les observations que nous avons pu faire dans les services de M. le Professeur Laignel-Lavastine ont entièrement corroboré cette manière de voir.

Les malades qui ont un pouls ralenti et qui présentent un réflexe oculo-cardiaque et solaire à tendance vagotonique réagissent en général très bien au traitement, et, les éléments vagues du tableau dépressif s'améliorent rapidement. Le ralentissement du rythme respiratoire, et, cardiaque, la pâleur, le refroidissement des extrémités, la vagotonie digestive avec aérophagie aérocolie, les insomnies, les cauchemars disparaissent.

Au contraire les malades à pouls accéléré dont le réflexe oculo-cardiaque et solaire indique une tendance sympathicotonique et qui, sont le plus souvent des anxieux ne nous ont pas semblé être influencés par l'hématoporphyrine.

Nous avons employé l'hématoporphyrine cristallisée de Nencki en solution à 5 % par la bouche, et, en solution à 2 % pour injections hypodermiques. Hühnerfeld donne en moyenne 500 à 700 mmg. La durée du traitement est de cinquante jours environ. Le traitement « per os » se pratique généralement à doses progressivement croissantes puis décroissantes. On commence par prescrire trente gouttes par jour en trois prises, avec augmentation progressive de une goutte quotidienne jusqu'à cent gouttes par jour, puis diminution progressive des doses. En injections la dose habituelle est de un centimètre cube associé au traitement par la bouche. Les injections seules, nous ont paru beaucoup plus actives et les doses de 1 cm³ par jour pendant dix jours peuvent être couramment employées sans exposer aux accidents phototoxiques même si le malade est exposé à la lumière solaire.

Par quel mécanisme agit l'hématoporphyrine ? A ce sujet nous n'avons encore que des hypothèses : pour Hühnerfeld elle agirait en temps que matière colorante en sensibilisant la peau et en ayant une action favorable sur les sphères sensitives et secondairement sur l'appareil endocrino-sympathique.

Boyd pense que cette stimulation est la conséquence d'une augmentation de la consommation d'oxygène au niveau des cellules cérébrales. Ce corps agirait comme un catalyseur respiratoire pour les tissus, ce qui chimiquement, ne saurait nous étonner.

Mais nous en sommes encore à chercher la genèse des psychoses, les travaux de Mac Farland tendent à montrer que cet auteur obtient des troubles organo-psychiques analogues à ceux observés dans les psychoses, en privant partiellement certains animaux d'oxygène. Pour séduisante que soit cette manière de voir elle n'a que la valeur d'une hypothèse, et, l'avenir dira si elle correspond réellement aux faits.

CONCLUSIONS

En résumé, les porphyrines sont des corps chimiquement définis à noyau tétrapyrrolique. Elles sont trouvées dans les urines, et dans les fèces de malades présentant des troubles morbides décrits sous le nom de porphyrie. Ces troubles sont de trois ordres : troubles nerveux, troubles abdominaux, troubles cutanés.

Qu'elles soient du type I, ou du type III, les porphyrines en cause ont été trouvées « in vivo », et on a pu faire leur synthèse au laboratoire.

Nous ne savons pas encore comment agissent les porphyrines. Existe-t-il un trouble du métabolisme de l'hémoglobine dont la porphyrine n'est que le témoin ou au contraire, ce corps, par la photosensibilisation qu'il entraîne est-il la cause même des troubles enregistrés ?

Il semble bien cependant que ce soit à cette dernière hypothèse qu'il faille s'arrêter. En effet, on ne saurait expliquer l'action thérapeutique nette observée par Hühnerfeld et Vinchon dans les états dépressifs si la porphyrine n'était qu'un témoin et non une cause.

Vu : le Président de la thèse,
LAIGNEL-LAVASTINE

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU

Vu et permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- Armand Gautier.* — Leçons de Chimie biologique, Paris, 1877.
Abderhalden (E.). — Biochemisches Handlexikon, Berlin, 1911.
Lambling (E.). — Précis de Biochimie, Paris, 1921.
Desgrez (A.). — Précis de Biochimie, Médicale, Paris 1921.
Grimbert (E.). — Diagnostics, Paris, 1924.
Peters and Van Slike. — Quantitative Clinical Chemistry, Baltimore, 1932.
Polonovski et Lespagnol. — Chimie organique biologique, 1934.
Parsons (T.-R.). — Fundamentals of biochemistry, Cambridge, 1935.
Annual Reviews of Biochemistry, 1932-34-36-38.
Loepper et Bory. — Le soufre en biologie et en thérapeutique, Paris, 1932.
Javillier (M.). — De l'hématine à la bilirubine et à l'urobiline, Masson, 1926.
Fabre (René). — Altérations du sang dans les intoxications professionnelles, Paris, 1935.
Bergmann (E.). — Etude chimique des pigments naturels, Ergebnisse d. physiol., t. XXXV, p. 158-217, 1933.
Fischer (H.) et Meyer-Betz (F.). — Zeit. phys. Chem., t. 75, p. 232, 1911, et t. 76, page 330, 1911.
Nencki (M.) et Zaleski. — Zeit. ph. chem., t. 30, p. 384, 1900.
Gunther (H.). — Ergebn. Allg. Pathol. und pathol. anat., t. 20, I, p. 608, 1922 ; Handbuch d. Blutkrankheiten de Schittenhelm, 1925.
Thomas (J.). — Bull. Soc. Chim. biol. t. 20, 1938, n° 4, p. 471, n° 5, p. 635, n° 7 p. 878, n° 9-10, p. 1058.
Vannotti (A.). — Porphyrine und Porphyrinrankheiten, Berlin, 1937.
Boulin, Garcin, Nepveux et Ortolan. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 9 juillet 1937 ; — Presse Médicale, t. 98, p. 1755, 1937.
Roth. — Deutsch. Archiv. Klin. Med., t. 178, n° 2, p. 185, 1935 — Orvosi Hetilap, 80-42, p. 994-1936.
Waldenström. — Acta Medica Scandin, 92-1-3, 1937, suppl. 82, p. 1-254.

- Fischer et Zerweck.* — Zeit. für phys. Chem., t. 132, p. 18, 1924.
- Reitlinger (K.) et Klee (Ph.).* — Arch. für exper. Path., t. 127, p. 277, 1928.
- Dombrowski.* — Zeitschrift für Physiol. Chem., t. 55, p. 188, 1907 ; t. 54, p. 390, 1908.
- Lefèvre et Rangier.* — Bull. Soc. Chim. Biol., t. 19, p. 1697, 1937.
- Rangier.* — Congrès de Vittel, 1935.
- Rangier et De Traverse.* — C. R. Acad. des Sc., t. 207, p. 1073, 1938.
- Rangier et De Traverse.* — C. R. Acad. des Sc., t. 207, p. 1257, 1938.
- Rangier.* — Journ. de Pharm. et Chim., t. 22, p. 357, 1933.
- Rathery, Rangier, et De Traverse.* — Bull. Acad. de Méd., t. 120, p. 751, 1938.
- Rathery, Derot et De Traverse.* — Congrès de Vittel, 1935.
- Haussmann.* — Biochem. Zeitsch., t. 14, p. 12, 1908 — Wien, Klin. Wochen, n° 44, 1908 ; n° 52, 1909.
- Justin-Besançon.* — Presse Méd., p. 341, 1939.
- Aussaye.* — Contribution à l'étude du traitement de la mélancolie par l'hématoporphyrine. Thèse de Paris, 1934.
- Hühnerfeld.* — The Hematoporphyrin treatment of melancholia Endogenous Depression Amer. Journ. of Psych., 1936, 92, 1323.
- Hühnerfeld.* — Die Hematoporphyrinbehandlung der Melancolie und endogenen depression. Zeits. für die gesam. Neurol. und Psych., 1936, 154.
- Hühnerfeld.* — Die Biologische Wirkungen der Hematoporphyrin Nencki. Wien. Klin. Woch., 1938, 51, 945.
- Steinberg.* — Hematoporphyrin treatment of severe depressions. Amer. Journ. of Psych., 1936, 92, 901.
- Vinchon et Bourgeois.* — Essai de traitement de la mélancolie par l'hématoporphyrine. Soc. de Thérap., 1933, 41.
- Vinchon.* — Les indications thérapeutiques de l'hématoporphyrine. Le Monde Médical, 1934, n° 855, 997.
- Vinchon.* — L'action de l'hématoporphyrine dans les ébats dépressifs psycho-organiques. Progrès Médical, 1935, 1795.
- Schaeffer (Henri).* — La Presse Médicale, n° 62. P. 1207.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — Qu'est-ce qu'une porphyrine ?	13
CHAPITRE II. — Etude clinique	26
CHAPITRE III. — Thérapeutique de certains états dépressifs par l'hématoporphyrine	37
CONCLUSIONS	42

